

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

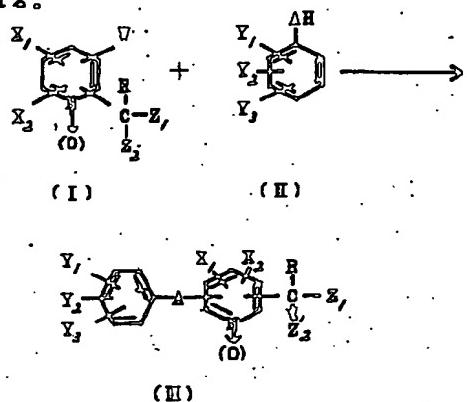
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

リクン園導体またはそれをヨーオキシドにフェノール液またはチオフェノール液を反応させて、さらに必須に応じて加水分解およびノミタは脱炭酸反応に付してフェノキシビリシン園導体またはチオフェニルビリシン園導体あるいはそれらのヨーオキシドを得る点にあり、下記の一級式によつて示される。



(式中、△は四級または四質を表わし、□は水素またはアルキル基を表わし、□はハロゲンまたは三級もしくは4位のニトロ基を表わし、Xおよび

がニトロ基で置換されているピリジン誘導体またはそのモノキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または酸炭化反応に付し、一級式(III)で表わされるピリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるピリジン
quinonoid体またはそのヨーオキシド(Ⅰ)は上記した
ようなマロン酸基をピリジン環の任意の位臯に有
し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されて
いるが、その上に同一または相異なる1～3個の
アルキル基(例えは、メチル、エチル、プロピル、
イソブチル基など)で置換されていてもよいし、
ピリジン環がベンゼン環のような芳香環またはシ
クロペジタン環もしくはシクロヘキサン環のよう
な脂環と結合していてもよい。反応させるフェノ
ールまたはテオフェノール(Ⅱ)はアルキル
基(例えは、メチル、エチル、プロピル、イソブ
チル基など)、アルコキシ基(例えは、メトキシ、
エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

又はそれを水素、アルキル基または同素が結合して形成する四員もしくは五員環を形成し、 X_1 、 X_2 および X_3 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを形成し、これらの任意の2員換基が結合して四員または五員環を形成してもよく、 Y_1 および Y_2 はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン β -エステル基を形成し、 Z_1 は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン β -エステル基を構成す。)

すなわち、本発明は一式式(I)で示されるよう
に、の一方もしくは両方のかルボキシ基がシ
アノ基もしくはカルバモイル基で置換された
またはエステル化されてもよいマロン酸基また
はそのマロン酸のα位がアルキル基で置換されて
いてもよいマロン酸基を有し、かつその任の位
置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、溴など)
で置換されているかまたはその3位もしくは4位

パモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基（例えは、アセタルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など）、アシルアミノ基（例えは、アルキルアシルアミノ、無極性アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など）およびハロゲン（例えは、塩基、臭素、iod基、溴基など）から選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの閉鎖を結合基として有していてもよい。

本発明方法は不活性物質（例えば、水素化アルカリ、~~水素化~~アルカリ、炭酸水素アルカリ、~~炭酸~~アルカリなど）の存在下であるいは不存在下にピリジン回収率またはその日一オキシド（Ⅰ）にフェニル化合物（Ⅱ）を結合させることにより実現される。反応は通常液相下であるいは不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノ

ールなど)中、官能ないし活性の導点基の口において対応される。なお、フェノール口を反応に供する場合には脂質として口化成二層、脂肪などの金属脂肪を用い反応を促進することを勧めてもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応活性とかねさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリクン酸基体、フェニルチオピリシン酸基体あるいはそのヨーオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエスチル化合物を対応するカルボン酸に変換するのに適用用いられる方法を除くすればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、硫酸、四氫、臭化水銀口、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水口化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて官能または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸の一方のカルボキシ基の脱離を所定する場合に実施される。場合によつ

ては、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど、その他アルミニウム塩などに溶けに従つて実施することができる。

本発明の目的化合物であるピリシン回転体およびそのヨーオキシド(I)ならびにその基団は得られた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中国体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、溶液などとしての経口投与または注射剤、坐薬、湿布膏などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実験例において本発明方法の実施例を示す。

実験例1

ジエチル[2-メチル-2-(6-ニトロ-2-ピリジル)]マロネートヨコロ、タ-イソブチルフェノール/ヨリ油および良口カリウム粉末/65%をジメチルホルムアミドに口口し、かきまぜながら130°Cで6時間反応させる。溶媒を留去後残渣に水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

600ml 51-80882(3)
では、上記加水分解過程に対して脱炭酸反応が同時に進行し、或めて脱炭酸過程をする必要がない場合もあるが、加熱などの宿存手段によりカルボキシ基/口の回転が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてヨーオキシドを用いるがヨーオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前段で適宜還元し対応するピリシン酸基体に変換することを容りすればよく、また逆にヨーオキシドを所定する場合は適宜口化反応に付せばよい。またベンゼン口上あるいはピリシン口上の口酸基が結合反応、加水分解および脱炭酸過程により脱口を受ける場合は脱離前ににおける保護基の導入あるいは保護基の再形成など通常の化学反応で用いられる方法により所定する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリシン酸基体またはそのヨーオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または口化等などの個々の目的に応じて、これを適当なアルカリ性口(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属口(

10%水口化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30mlベンゼン/ヘキサン、6.0mlベンゼン/ヘキサン、6.7mlベンゼン/ヘキサンおよび2.0mlエーテル/ベンゼンよりエーテル(2-メチル-2-(6-(タ-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)1マロネート/1.8.5%を得る(收率63%)。mp 143-165°C。

本品を30ml水口化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に多量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で過濾後粗口で再びに回口し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し2-メチル-2-(6-(タ-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル)マロン酸/タ-イソブチルを得る。本品を80°C水浴上で30分間加熱後良口水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。粗口で再びに回過後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 1.08 g が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると ΔT_f 7.6°C の結晶としてヨー-(6-(α -イソブチルフェニルオキシ)-3-ビリジル)プロピオン酸ヨウドが得られる。

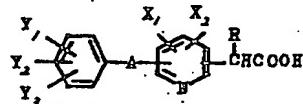
実験例 3

ジエチル[2-メチル-2-(6-クロロ-3-ビリジル)]マロネートヨウ化物、フエノール 2.03 g、庚酸カリウム粉末 0.5 g および亜硝化錳二回 0.71 g をビリクン中の時に混じし、かきまぜながら 160°C で 1.6 時間反応させる。冷却後沪過し、残渣をベンゼンで洗浄し沪液およびベンゼン洗液を合し、粗塩を留去する。粗塩にベンゼンを加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液、水、10% 硝酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベニゼンで溶出、溶剤を留去するとジエチル[2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ビリジル)]マロネートヨウドを油状物として得る。本品を以下実験例 1 と同様に処理するとヨー-(6-フェノ-

キシ-3-ビリジル)プロピオン酸ヨウドを得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると ΔT_f 7.6°C を示す。

実験例 3-79

実験例 1 または 3 と同様にして下記の化合物を得る。なお、 X_1 、 X_2 および立消の例えは H_2O とはベンゼン環の 6 位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_3 および X_4 ではビリジン環上の置換基を表わす。-A- 領域においては例えは 2-O はビリジン環の 3 位がエーテル結合をしていることを表わす。固点の欄においては例えは $\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_2$ はカルシウム塩と水和物を表わす。



(以下余白)

番号	X_1	X_2	X_3	A	X_4	ΔT_f	性状	D	ΔT_f
1	H	H	H	2.0	H	R	J	Do	92~93
2	H	H	H	2.0	H	H	J	Do	93~94
3	H	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
4	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
5	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
6	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
7	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
8	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
9	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
10	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
11	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
12	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
13	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
14	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
15	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
16	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
17	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
18	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
19	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
20	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
21	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
22	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
23	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
24	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
25	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
26	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
27	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
28	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
29	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
30	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
31	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
32	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
33	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
34	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
35	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
36	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
37	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
38	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
39	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
40	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
41	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
42	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
43	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
44	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
45	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
46	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
47	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
48	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
49	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
50	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
51	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
52	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
53	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
54	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
55	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
56	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
57	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
58	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
59	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
60	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
61	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
62	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
63	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
64	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
65	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
66	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
67	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
68	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
69	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
70	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
71	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93
72	H	H	H	2.0	X ₁	---	G	Do	92~93

27	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
28	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
29	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
30	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
31	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
32	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
33	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
34	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
35	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
36	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
37	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
38	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
39	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
40	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
41	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
42	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
43	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
44	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
45	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
46	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
47	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
48	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
49	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
50	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
51	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
52	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
53	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
54	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
55	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
56	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
57	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
58	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
59	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
60	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
61	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
62	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
63	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
64	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
65	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
66	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
67	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
68	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
69	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
70	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
71	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93
72	+ Cl	H	H	2.0	H	H	J	Do	92~93

2-[6-(4-クロロフェノキシ)-3-ピリジル]プロピオニ酸N-オキシド
甲/8.6~18.7°C.

(以下余白)

							δ 9~9'
δ0	4-1-P _r	H H	6-O	H H	3	Me	
δ1	4-P _r	H H	6-O	H H	3	Me	δ 2-δ3, C ₆ H ₅ O / 4.8~1.50
δ2	4-1-Bu	H H	6-O	H H	3	Me	/ / 2~1/3
δ3	4-2-Bu	H H	6-O	H H	3	Me	δ 7~7'
δ4	4-Bu	H H	6-O	H H	3	Me	C ₆ H ₅ O / 4.0~1.42
δ5	2-1-Bu	H H	6-O	H H	3	Me	C ₆ H ₅ O / 1.4~1.9 (d)

E 上